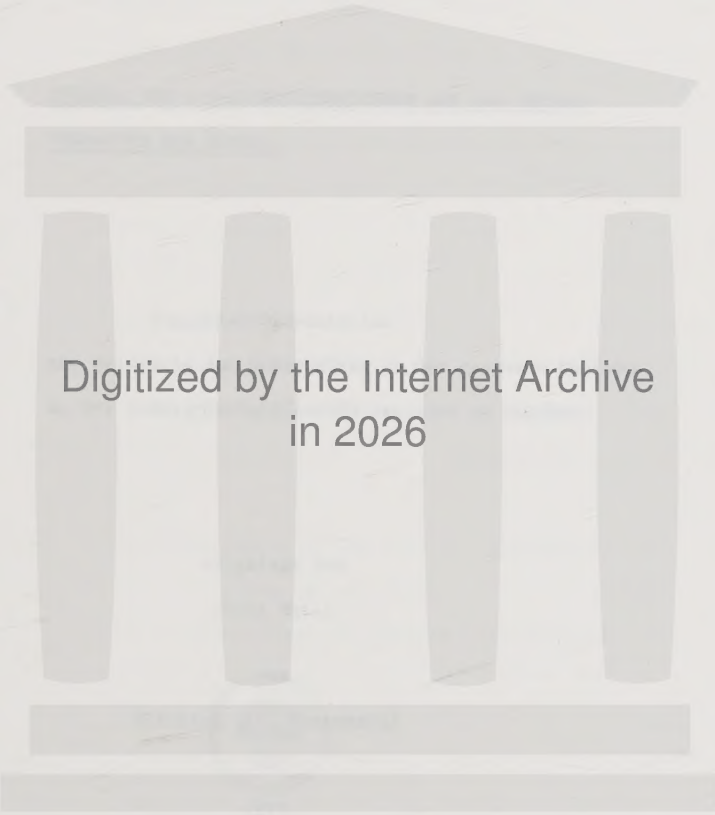


**WIRKUNG VON L-5-HYDROXYTRYPTOPHAN
AUF DAS SEXUALVERHALTEN
DES MANNES**

Klaus Matal

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik der

Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Hanns Hippus

WIRKUNG VON L-5-HYDROXYTRYPTOPHAN AUF DAS SEXUAL-
VERHALTEN DES MANNES.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Matal

aus

Gilching (Kr. Starnberg)

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 10. 1975



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Abkürzungen	3
A. Einleitung und Fragestellung	4
B. Versuchspersonen/Patienten und Methoden	8
1. Versuchspersonen	8
2. Patienten	11
C. Ergebnisse	14
1. Versuchspersonen	14
2. Patienten	25
3. Nebenwirkungen	38
D. Diskussion	45
E. Zusammenfassung	57
F. Literaturverzeichnis	59

ABKÜRZUNGEN

L-5-HTP	L-5-Hydroxytryptophan
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
PCPA	Parachlorphenylalanin
Ro 4-4602	N-(DL-Seryl)-N'-(2,3,4-trihydroxy- benzyl)-hydrazin(HCl) (Decarboxylase-Hemmer)
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
MAO	Monoaminoxidase
HMD	DL- α -hydrazino- α -methyldopa

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Ein therapeutischer Einfluß auf pathologisch gesteigertes Sexualverhalten beim Menschen ist zur Zeit nur durch hohe Dosen Neuroleptika oder durch Cyproteronacetat möglich. Die Langzeitmedikation mit Cyproteronacetat ist aber mit Nebenwirkungen verbunden (LASCHET und LASCHET, 1971; NEUMANN und STEINBECK, 1971). Das gleiche gilt für die Langzeittherapie mit Neuroleptika, deren Wirksamkeit überdies keineswegs gesichert ist (SHADER and GRISPOON, 1967; MASTERS and JOHNSON, 1970; FISCHER und FRAHM, 1971; HOLLISTER, 1974).

Neue tierexperimentelle Ergebnisse waren der Anlaß, einem neuen Ansatz in der Therapie gesteigerten Sexualverhaltens nachzugehen:

Es wurde in diesen Tierexperimenten nachgewiesen, daß durch Beeinflussung des Serotonin-Stoffwechsels im Gehirn sexuelles Verhalten verändert werden kann. Die Hemmung der Serotonin-Biosynthese durch Parachlorphenylalanin (PCPA) führte in manchen Tierspezies zu gesteigertem Sexualverhalten (GESSA and TAGLIAMONTE, 1974). Auch Substanzen, denen eine serotonin-antagonistische Wirkung nachgesagt wird, führten zu einem gesteigerten Sexualverhalten (BENKERT and EVERSMAHN, 1972). Weiterhin kam es zu einem gesteigerten Sexualverhalten bei Tieren durch Substanzen, die gleichzeitig die Serotonin-Konzentration im Gehirn senken und die Dopamin-Konzentration erhöhen (TAGLIAMONTE et al. 1971; BENKERT

et al., 1973; GESSA and TAGLIAMONTE, 1974). In einer kürzlich durchgeführten Studie wurde untersucht, ob eine sexuell stimulierende Wirkung auch beim Menschen durch PCPA hervorgerufen werden kann. Dabei zeigte sich, daß PCPA bei sexuell impotenten Patienten keine bessere therapeutische Wirkung besitzt als Placebo; allerdings war nicht auszuschließen, daß einige Patienten "PCPA-responder" waren (BENKERT, 1974).

In weiteren Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß durch Erhöhung der Serotonin-Konzentration im Gehirn durch L-5-Hydroxytryptophan (L-5-HTP), die Vorstufe des Serotonin, nicht nur induziertes gesteigertes Sexualverhalten in männlichen Ratten (TAGLIAMONTE et al., 1969; DA PRADA et al., 1972; BENKERT et al., 1973), Katzen (HOYLAND et al., 1970) und Kaninchen (PEREZ-CRUENT et al., 1971), sondern auch das sexuelle Verhalten sexuell normal aktiver Ratten (TAGLIAMONTE et al., 1972) gehemmt werden kann. In einigen dieser tierexperimentellen Untersuchungen wurde neben der alleinigen Gabe von L-5-HTP zusätzlich der Decarboxylase-Hemmer Ro 4-4602 gegeben (TAGLIAMONTE et al., 1972; BENKERT et al., 1973). In einer weiteren Untersuchung mit männlichen Ratten wurde nach Vorbehandlung mit dem MAO-Hemmer Pargyline L-5-HTP in Kombination mit dem Decarboxylase-Hemmer MK 486 gegeben und das Sexualverhalten signifikant gesenkt (MALMNÄS, 1973).

Es ist zur Zeit aber noch nicht geklärt, ob die Kombination von L-5-HTP mit dem Decarboxylase-Hemmer Ro 4-4602 tatsächlich zu einem höheren Anstieg der Serotonin-Konzentration im Gehirn führt als die alleinige Gabe von L-5-HTP, wie es analog bei der kombinierten Gabe von L-DOPA mit Ro 4-4602 gezeigt werden konnte. Bekanntlich kann die Konzentration der Katecholamine im Gehirn entweder durch Substitution der biologischen Vorstufe (L-DOPA) oder durch Hemmung des Abbaus (z.B. durch einen MAO-Hemmer) erhöht werden. Oral oder parenteral appliziertes L-DOPA wird zu einem großen Teil in der Peripherie durch die Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt und gelangt nur zu einem geringen Anteil in das Gehirn. Nur L-DOPA - und nicht Dopamin - durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und wird im Gehirn vorwiegend zu Dopamin decarboxyliert. Eine maximale Steigerung der Dopamin-Konzentration im Gehirn kann durch Hemmung der peripheren Decarboxylase mit dem Decarboxylase-Hemmer Ro 4-4602 erreicht werden: L-DOPA wird nicht mehr in der Peripherie, sondern erst nach dem Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke zu Dopamin umgewandelt (PLETSCHER et al., 1970). L-5-HTP wird durch die Decarboxylase in Serotonin umgewandelt; den Wirkungsmechanismus zur Erhöhung der Serotonin-Konzentration im Gehirn bei kombinierter Gabe von L-5-HTP und Ro 4-4602 stellt man sich analog vor. In einigen tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich zwar, daß 5-HTP allein oder zusammen mit Ro 4-4602 nur eine schwache Akkumulation an Serotonin in den zentralen Serotonin-Neuronen bewirkt, trotz eines

gesteigerten Eintritts von 5-HTP ins Gehirn nach Vorbehandlung mit Ro 4-4602 (FUXE et al., 1971). Andererseits wurde aber in anderen Tierexperimenten nach Verabreichung von L-5-HTP plus Ro 4-4602 eine höhere Serotonin-Konzentration im Gehirn gemessen als nach alleiniger Gabe von L-5-HTP. BARTHOLINI et al. (1971) wiesen eine leichte Verstärkung der durch DL-5-HTP induzierten Erhöhung der Serotonin-Konzentration im Gehirn nach Vorbehandlung mit Ro 4-4602 nach, die jedoch nicht so deutlich war wie die Wirkung von Ro 4-4602 plus L-DOPA auf den Katecholamin-Anstieg im Gehirn, woraus geschlossen wurde, daß L-5-HTP eine geringere Affinität zur Decarboxylase besitzt als L-DOPA. In den Experimenten von HORITA und HAMILTON (1970) zeigte sich jedoch unter der Kombinationsbehandlung von L-5-HTP mit HMD (DL- α -hydrazino- α -methyldopa) - ein wie Ro 4-4602 wirkender Decarboxylase-Hemmer - eine Verdoppelung des zerebralen Serotonin-Gehalts im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 5-HTP. Ein ähnliches Ergebnis berichteten BOCKNIK und KULKARNI (1974): niedrige Dosen Ro 4-4602 in Kombination mit 5-HTP verstärken leicht die "mouse killing blockade", die durch 5-HTP entsteht, während höhere Dosen in Kombination mit 5-HTP einen antagonistischen Effekt ausüben. Völlig entgegengesetzte Ergebnisse zeigten sich in einer anderen tierexperimentellen Untersuchung: Während L-5-HTP allein einen hochsignifikanten Anstieg des zerebralen Serotonin-Gehaltes bewirkte, war der Anstieg bei einer Kombinationsbehandlung mit Ro 4-4602 deutlich vermindert (HYTTEL and FJALLAND, 1972).

In dieser vorliegenden Untersuchung wurde trotz der teilweise widersprüchlichen Angaben in der Literatur die Kombinationsbehandlung L-5-HTP plus Ro 4-4602 zur Verminderung peripherer Nebenwirkungen bevorzugt, da sich bei der Behandlung des Parkinsonismus mit L-DOPA in Kombination mit einem Decarboxylase-Hemmer (Ro 4-4602) zeigte, daß periphere Nebenwirkungen bei dieser Kombinationsbehandlung gemindert werden können (SIEGFRIED et al., 1969).

Die vorliegende Untersuchung wurde einmal mit gesunden freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt und zum anderen mit Patienten, die auf Grund eines gesteigerten Sexualverhaltens und/oder sexueller Deviation mit sexuell dämpfenden Mitteln behandelt werden mußten.

B. VERSUCHSPERSONEN/PATIENTEN UND METHODEN

1. Versuchspersonen:

Es wurden vier männliche gesunde Versuchspersonen im Alter zwischen 23 und 28 Jahren für die Untersuchung ausgewählt; sie hatten alle eine Sexualpartnerin. Den Versuchspersonen wurde vor Versuchsbeginn mitgeteilt, daß es sich bei dem einzunehmenden "Medikament" um eine Substanz handele, von der herausgefunden werden solle, inwieweit durch sie sexuelles Verhalten gesteigert oder gesenkt werden könne.

Nach einer vierwöchigen Beobachtungsperiode wurde für vier weitere Wochen Placebo verordnet. Danach wurden 300 mg L-5-HTP für eine Woche und 600 mg L-5-HTP für weitere drei Wochen jeweils in Kombination mit Ro 4-4602 (3 x 125 mg/die) gegeben. Im Anschluß daran folgte eine weitere Beobachtungsperiode von vier Wochen (Abb. 1, 2, 3 und 4).

Die Versuchspersonen mußten auf einem Fragebogen täglich ausführlich zu ihrem Sexualverhalten Stellung nehmen, (Angaben über sexuelles Verlangen, spontane Erektion mit Angabe der Gliedsteife, sowie Dauer und Stärke der Gliedsteife beim Geschlechtsverkehr und bei der Selbstbefriedigung). Als Hauptindikator für das Sexualverhalten wurde die Ejakula-

tionsfrequenz pro Woche (durch Selbstbefriedigung oder Geschlechtsverkehr) bewertet. Die durchschnittliche wöchentliche Ejakulationshäufigkeit mußte im Zeitraum vor Versuchsbeginn mindestens vier betragen haben.

5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) wurde nach zwei Wochen Placebogabe und dann in 14-tägigen Abständen im 2 x 12-Stunden-Urin bestimmt. Die Bestimmung der 5-HIES erfolgte nach der Methode von UDENFRIEND et al. (1955).

In 14-tägigen Abständen wurde eine Befindlichkeits-skala (v. ZERSEN et al., 1970) ausgefüllt.

Im einzelnen handelte es sich um folgende Versuchspersonen:

HP, 24 Jahre, verheiratet. Im letzten Jahr vor Versuchsbeginn betrug die Ejakulationsfrequenz im Wochendurchschnitt etwa 4. Selbstbefriedigung trat nicht auf; das sexuelle Verlangen wurde als durchschnittlich "mittelstark", spontane Erektionen als "relativ selten" angegeben.

PN, 23 Jahre, ledig. Im letzten Jahr vor Versuchsbeginn betrug die Ejakulationsfrequenz im Wochendurchschnitt etwa 4 und kam praktisch ausschließlich durch Geschlechtsverkehr zustande (Selbstbefriedigung maximal 2 mal pro Monat). Das sexuelle

Verlangen wurde als allgemein "mittelstark", spontane Erektionen als "relativ selten" angegeben.

LM, 25 Jahre, ledig. Im letzten Jahr vor Versuchsbeginn betrug die Ejakulationsfrequenz im Wochendurchschnitt etwa 6. Sie verteilte sich auf durchschnittlich viermaligen Geschlechtsverkehr und zweimalige Selbstbefriedigung. Das sexuelle Verlangen wurde als "stark", spontane Erektionen als täglich morgens "sehr kräftig", sexuelle Phantasien als "häufig" angegeben.

SM, 28 Jahre, ledig. Im letzten Jahr vor Versuchsbeginn betrug die Ejakulationsfrequenz im Wochendurchschnitt etwa 30. Es handelte sich meist um Selbstbefriedigung, weniger um Geschlechtsverkehr mit oft mehrmaligen Ejakulationen bzw. Orgasmen pro Geschlechtsverkehr. Das sexuelle Verlangen wurde als allgemein "sehr stark", spontane Erektionen als täglich morgens "sehr kräftig", sexuelle Phantasien als "sehr häufig" angegeben.

Bei zwei weiteren Versuchspersonen mußte der Versuch nach einem bzw. zehn Tagen wegen psychischer Nebenwirkungen abgebrochen werden (s.u.).

2. Patienten

Fünf männliche Patienten wurden in die Untersuchung aufgenommen; sie waren im Alter zwischen 24 und 45 Jahren. Im Gegensatz zu den Versuchspersonen wurde ihnen mitgeteilt, daß es sich bei dem Präparat um ein sexuell dämpfendes "Medikament" handle. Nach einer bei jedem Patienten verschieden langen Beobachtungszeit wurde unterschiedlich lang Placebo verordnet. Daraufhin wurde einschleichend L-5-HTP bis zur Maximaldosis von 600 mg/die in Kombination mit Ro 4-4602 gegeben. Drei Patienten erhielten anschließend L-5-HTP allein; es wurde ebenfalls einschleichend dosiert bis zur Maximaldosis von 300 mg/die. Bei zwei Patienten wurde eine erneute Placeboperiode angeschlossen.

Der Grund für die langsame Dosissteigerung in dieser Gruppe (vgl. Dosis der Versuchspersonen) lag darin, daß diese Studie zeitlich vor der Untersuchung mit den Versuchspersonen lag und anfänglich nicht sicher bekannt war, bei welcher Dosis von L-5-HTP plus Ro 4-4602 Nebenwirkungen auftreten konnten; entsprechend erklärt sich, daß die Dosissteigerung bei den drei ersttherapierten Patienten (FZ, GM, RM) am langsamsten durchgeführt wurde. Die Dosis für Ro 4-4602 betrug unabhängig von der L-5-HTP-Dosis jeweils 3 x 125 mg/die. Der im einzelnen von Patient zu Patient variierende Versuchsplan ist Abb. 5 bis 9 zu entnehmen.

Die Gruppe setzte sich aus folgenden Patienten zusammen:

GM, 45 Jahre, verheiratet, hatte seit vielen Jahren exhibitioniert; homosexuelle Kontakte und fetischistische Episoden waren aufgetreten. Seine überdurchschnittlich hohe Ejakulationsfrequenz (Ejakulationsfrequenz/Woche: 6 - 10) kam fast ausschließlich durch Selbstbefriedigung, seltener durch Geschlechtsverkehr zustande.

FZ, 25 Jahre, ledig, war auffällig durch eine aggressiv gefärbte Sexualdeviation. Er hatte noch keinerlei sexuellen Kontakt zu Frauen. (Ejakulationsfrequenz/Woche: 5).

RM, 25 Jahre, ledig, hatte seit mehreren Jahren exhibitioniert; er hatte keinerlei sexuellen Kontakt zu Frauen. Seine Ejakulationen (Ejakulationsfrequenz/Woche: 4) kamen ausschließlich durch Selbstbefriedigung zustande.

TR, 26 Jahre, verheiratet, hatte seit einigen Jahren mehrmals exhibitioniert. Selbstbefriedigung trat zur Zeit nicht auf. (Ejakulationsfrequenz/Woche: 3).

BS, 32 Jahre, verheiratet, litt unter einem gesteigerten Sexualtrieb (Ejakulationsfrequenz/Woche: 20 - 25), der zwei Jahre nach einem Unfall mit

Schädel-Hirn-Trauma einsetzte und seit zwei Jahren unverändert anhielt. Selbstbefriedigung trat zur Zeit nicht auf. Die hohe Ejakulationsfrequenz des Patienten ergab sich aus Geschlechtsverkehr mit mehreren Partnerinnen.

Die Patienten mußten ebenfalls auf einem Fragebogen täglich zu ihrem Sexualverhalten Stellung nehmen. In variierenden Zeitabständen wurde im Spontanurin die Konzentration an 5-HIES nach der Methode von UDENFRIEND et al. (1955) bestimmt.

In unregelmäßigen Zeitabständen wurde eine Befindlichkeitsskala (v. ZERSEN et al., 1970) ausgefüllt.

C. ERGEBNISSE

1. Versuchspersonen:

Bei den vier Versuchspersonen konnte kein auf die Wirkung von L-5-HTP plus Ro 4-4602 zurückführbarer Effekt auf das Sexualverhalten festgestellt werden. (Abb. 1, 2, 3 und 4).

Bei zwei Versuchspersonen kam es zwar unter L-5-HTP plus Ro 4-4602 zu einer Abnahme der wöchentlichen Ejakulationsfrequenz, zu einer deutlichen Abnahme des sexuellen Verlangens (LM, PN), und der spontanen morgendlichen Erektionen (nur LM), zu einer Verzögerung der Ejakulation und/oder einer Abnahme der Gliedsteife bei Geschlechtsverkehr oder Selbstbefriedigung (nur LM). Doch kam es bei diesen beiden Versuchspersonen gleich zu Beginn der Behandlung zu Nebenwirkungen: bei PN dauerten sie fast über die gesamte Behandlungsdauer, bei LM noch etwa zwei Wochen darüber hinaus (Abb. 2 und 3).

Bei den anderen beiden Versuchspersonen (SM, HP) zeigten sich entweder keine Veränderungen im sexuellen Verhalten (SM) oder geringe Veränderungen im Sinne einer Steigerung des Sexualverhaltens (HP) mit einer Zunahme des sexuellen Verlangens und spontaner morgendlicher Erektionen, allerdings ohne Veränderung der wöchentlichen Ejakulationsfrequenz.

Bei diesen beiden Versuchspersonen traten auch psychische Nebenwirkungen auf(s.u.).

Im einzelnen zeigten sich folgende Wirkungen auf das Sexualverhalten durch L-5-HTP plus Ro 4-4602:

HP (Abb.1): Die anamnestischen Angaben über den Zeitraum vor Versuchsbeginn bestätigten sich im wesentlichen im Beobachtungszeitraum. In der 4-wöchigen Placebophase zeigten sich praktisch keinerlei sexuelle Veränderungen. Initiale vegetative Störungen verschwanden sehr schnell wieder.

Unter Gabe von L-5-HTP zeigte sich eine leichte Steigerung des sexuellen Verlangens, sowie eine Zunahme morgendlicher Erektionen. Die Ejakulationsfrequenz war von einem initialen Abfall während der ersten Woche unter 600 mg L-5-HTP abgesehen praktisch unverändert.

Psychische Nebenwirkungen, sowie Nebeneffekte von seiten des Intestinaltrakts traten ab der Dosis von 600 mg L-5-HTP auf.

In der anschließenden Beobachtungsphase verschwanden sämtliche Nebenwirkungen und die geringgradige Steigerung des sexuellen Verlangens sowie der spontanen Erektionen verschwand. Die Ejakulationsfrequenz/Woche lag jetzt etwas niedriger als im vorhergegangenen Beobachtungszeitraum.

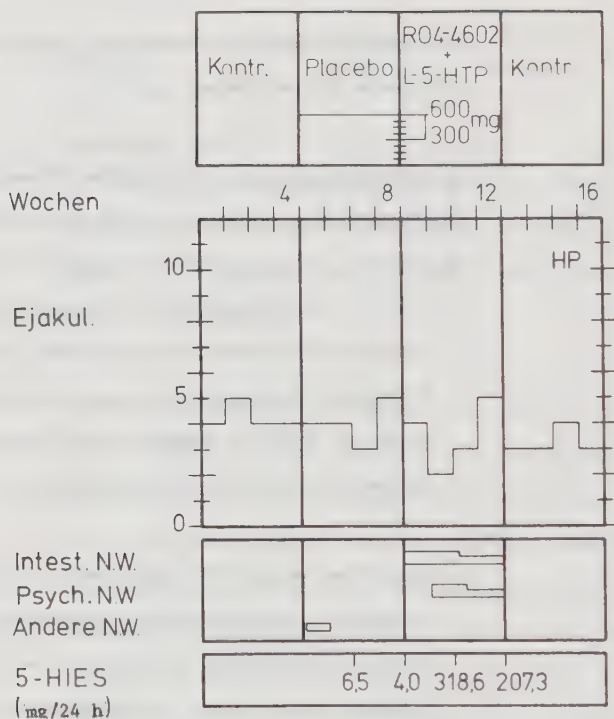


Abb.1 Wirkung von L-5-HTP auf Versuchsperson HP. Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (Kontr.), unter Placebo und unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest. N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Menge an 5-HIES im 24-Stunden-Urin (mg/24 h).

PN (Abb.2): Während die Ejakulationsfrequenz im Beobachtungszeitraum relativ stark schwankte, bei durchschnittlich mittelstarkem sexuellen Verlangen, fiel unter der Gabe von Placebo nach zwei Wochen eine Abnahme des sexuellen Verlangens, der spontanen Erektionen, sowie insbesondere der Ejakulationsfrequenz (Gliedsteife vermindert und Dauer bis zur Ejakulation beim Geschlechtsverkehr verlängert) auf.

Unter der Gabe von L-5-HTP lag die Ejakulationsfrequenz insgesamt um etwa die Hälfte tiefer als während des Beobachtungszeitraums. Das sexuelle Verlangen entsprach der Placeboperiode und lag damit tiefer als im Beobachtungszeitraum. Während der L-5-HTP-Gabe traten ausgeprägte Nebenwirkungen auf.

Nach Absetzen des Präparats lag in der anschließenden Beobachtungsphase die Ejakulationsfrequenz wiederum höher als unter L-5-HTP, doch leicht unter dem Niveau der ersten Beobachtungswochen, wobei jetzt das sexuelle Verlangen deutlich gesteigert war.

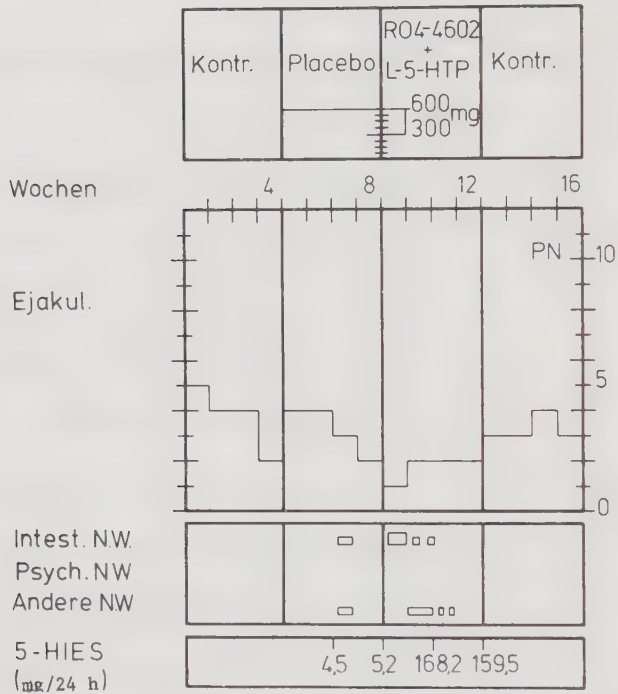


Abb.2 Wirkung von L-5-HTP auf Versuchsperson PN.

Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (Kontr.), unter Placebo und unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest. N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Menge an 5-HIES im 24-Stunden-Urin (mg/24 h).

LM (Abb.3): Im Vergleich zum Beobachtungszeitraum zeigte die Versuchsperson unter der Gabe von Placebo eine geringe Abnahme des sexuellen Verlangens, eine deutliche Abnahme der Gliedsteife bei täglichen spontanen morgendlichen Erektionen, eine geringgradige Abnahme der wöchentlichen Ejakulationsfrequenz, bei öfter verzögerter Ejakulation und/oder verminderter Gliedsteife bei Selbstbefriedigung oder Geschlechtsverkehr (defiziente Ejakulationen).

Im Laufe der L-5-HTP-Gabe kam es zu einer starken Abnahme des sexuellen Verlangens, der Gliedsteife und der morgendlichen Erektionen. Die Ejakulationsfrequenz nahm nach einer initialen Steigerung deutlich ab, wobei es nach einer Woche nur noch zu defizienten Ejakulationen kam und in der vierten Therapiewoche ein Versuch der Selbstbefriedigung nicht zur Ejakulation führte. Während der gesamten L-5-HTP-Gabe traten starke Nebenwirkungen auf.

Diese Veränderungen im Sexualverhalten reichten zwei Wochen über die Präparatphase hinaus. Als dann die Nebenwirkungen verschwanden, kam es wieder zu einem Anstieg des sexuellen Verlangens, zu häufigeren kräftigen Spontanerektionen sowie zu einer Zunahme der Ejakulationsfrequenz mit normalen Ejakulationen.

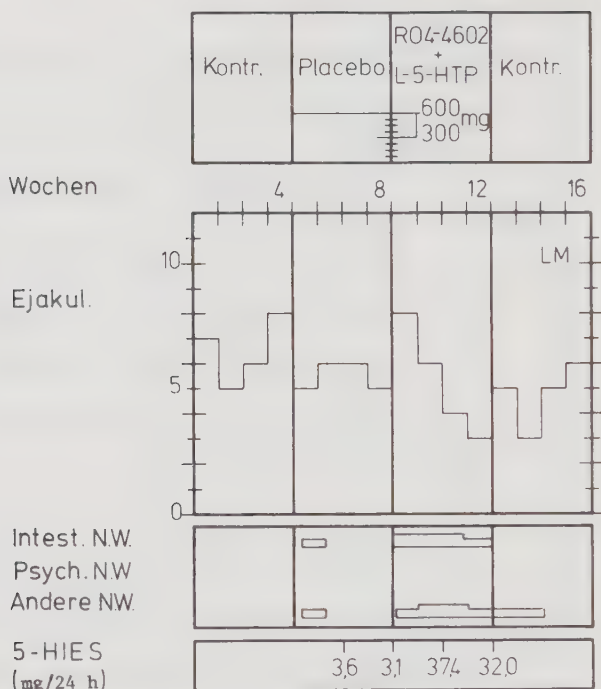


Abb. 3 Wirkung von L-5-HTP auf Versuchsperson LM. Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (Kontr.), unter Placebo und unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest. N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Menge an 5-HIES im 24-Stunden-Urin (mg/24 h).

SM (Abb.4): Bei einer sehr hohen Ejakulationsfrequenz während des Beobachtungszeitraums zeigte sich unter der Gabe von Placebo eine leichte Zunahme des sexuellen Verlangens, sowie eine geringgradige Zunahme der Ejakulationsfrequenz. Während der Gabe von L-5-HTP wurde das sexuelle Verlangen als täglich "sehr stark", spontane Erektionen als "sehr kräftig" angegeben. Die Ejakulationsfrequenz erwies sich als im wesentlichen unverändert. Nebenwirkungen traten ab der zweiten Woche unter der Dosis von 600 mg L-5-HTP auf.

Dieser während der L-5-HTP-Gabe in sexueller Hinsicht dargestellte Befund setzte sich in den abschließenden vier Beobachtungswochen fort, wobei die Ejakulationsfrequenz eher noch geringgradig gesteigert war.

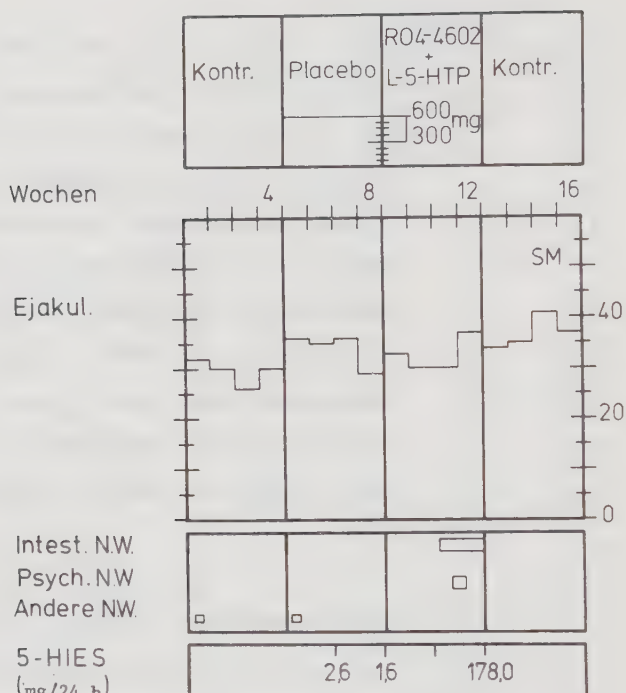


Abb.4 Wirkung von L-5-HTP auf Versuchsperson SM. Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (Kontr.), unter Placebo und unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest. N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Menge an 5-HIES im 24-Stunden-Urin (mg/24 h).

Die Ergebnisse der 5-HIES-Bestimmung im 24 h-Urin sind in Tabelle I für die gesamte Gruppe der gesunden Versuchspersonen zusammengestellt. Es zeigte sich dabei, daß es unter der Gabe von L-5-HTP plus Ro 4-4602 zu einem typischen Anstieg der Ausscheidung an 5-HIES kam, was bei allen vier Versuchspersonen als ein Nachweis für die regelmäßige Einnahme des Präparats gewertet werden kann.

Allerdings schwanken die Werte von Person zu Person sehr stark. Auffällig erscheint jedoch, daß die höchsten Werte bei den Versuchspersonen gemessen wurden, die psychische Nebenwirkungen zeigten (HP, SM), während der niedrigste Wert bei LM gefunden wurde, der während der gesamten Versuchsdauer am stärksten über andere Nebenwirkungen wie Schwindel klagte.

Tab. I 5-HIES im 24-Stunden-Urin in 2 Portionen nach UDENFRIEND et al

Versuchspersonen

Bestimmt wurde die Konzentration (γ /ml) und die Menge an 5-HIES im Gesamtvolumen der Einzelportionen I und II (mg/12 h), sowie die Gesamtmenge der 5-HIES-Ausscheidung in 24 Stunden (mg/24 h). Die Bestimmungen erfolgten zu folgenden Zeitpunkten (vgl. Abb.1, 2, 3 u. 4):

1. Bestimmung: nach 2 Wochen Placebo
2. Bestimmung: nach 4 Wochen Placebo
3. Bestimmung: nach 1 Woche 300 mg und 1 Woche 600 mg L-5-HTP/die plus Ro 4-4602
4. Bestimmung: nach 1 Woche 300 mg und 3 Wochen 600 mg L-5-HTP/die plus Ro 4-4602

	5-HIES γ /ml		5-HIES mg/12 h		5-HIES mg/24 h
	I	II	I	II	I + II
HP: 1. Bestimmung	8,67	7,85	3,5	2,98	6,48
2. Bestimmung	9,94	9,94	2,0	1,98	3,98
3. Bestimmung	209,0	758,0	91,6	227,0	318,6
4. Bestimmung	166,0	66,0	146,0	61,3	207,3
PN: 1. Bestimmung	5,04	8,1	2,37	2,15	4,52
2. Bestimmung	4,52	7,97	2,85	2,35	5,20
3. Bestimmung	119,0	362,0	76,8	91,4	168,2
4. Bestimmung	91,7	151,0	78,0	81,5	159,5
LM: 1. Bestimmung	2,25	5,88	1,72	1,92	3,64
2. Bestimmung	4,37	3,96	1,38	1,68	3,06
3. Bestimmung	13,1	53,5	12,3	25,1	37,4
4. Bestimmung	13,7	20,8	12,1	19,9	32,0
SM: 1. Bestimmung	2,6	3,6	0,9	1,73	2,63
2. Bestimmung	1,67	3,26	0,75	0,85	1,6
3. Bestimmung	11,9	- +)	12,2	- +)	- +)
4. Bestimmung	80,6	38,1	75,0	103,0	178,0

+) Dieser Wert wurde nicht gemessen.

2. Patienten:

Bei den fünf Patienten konnte insgesamt keine deutliche auf L-5-HTP plus Ro 4-4602 oder auf L-5-HTP allein zurückführbare dämpfende Wirkung auf das Sexualverhalten festgestellt werden. Sicher ausgewertet werden konnte hier allerdings nur die Ejakulationsfrequenz. Im einzelnen zeigten sich folgende Ergebnisse:

GM (Abb.5): Im Unterschied zu der anamnestisch angegebenen Ejakulationsfrequenz vor Versuchsbeginn (Ejakulationsfrequenz/Woche: 6 - 7) lag die Ejakulationsfrequenz/Woche im zweiwöchigen Beobachtungszeitraum mit durchschnittlich 10 über dem durchschnittlichen Normalniveau des Patienten. In der anschließenden Placebophase, in der anfangs passagere vegetative Störungen auftraten, zeigte sich GM in den ersten drei Wochen deutlich in seiner sexuellen Leistungsfähigkeit eingeschränkt: Sein sexuelles Verlangen ließ stark nach, sexuelle Phantasien und spontane Erektionen verschwanden völlig, die Gliedsteife beim Onanieren war geringer, die Zeit bis zum Erguß stark verlängert. Die Ejakulationsfrequenz nahm stark ab, Geschlechtsverkehr konnte nicht durchgeführt werden.

Nach diesen drei Wochen verschwanden all diese

Störungen noch unter der Placebogabe und insbesondere die Ejakulationsfrequenz bewegte sich etwa im Normalniveau des Patienten. Von einer anfänglichen Steigerung der Ejakulationsfrequenz unter der Gabe von L-5-HTP in Kombination mit Ro 4-4602 abgesehen, lag die Ejakulationsfrequenz im weiteren Verlauf der Dosissteigerung annähernd im Normalniveau des Patienten. In dieser Zeit wurde nie die Änderung anderer Parameter angegeben.

Nach einer anschließenden Beobachtungswoche fiel die Ejakulationsfrequenz während der alleinigen Gabe von L-5-HTP leicht unter das Normalniveau des Patienten, jedoch zeigte die abschließende Placeboperiode wiederum keinen Unterschied in der Ejakulationsfrequenz.

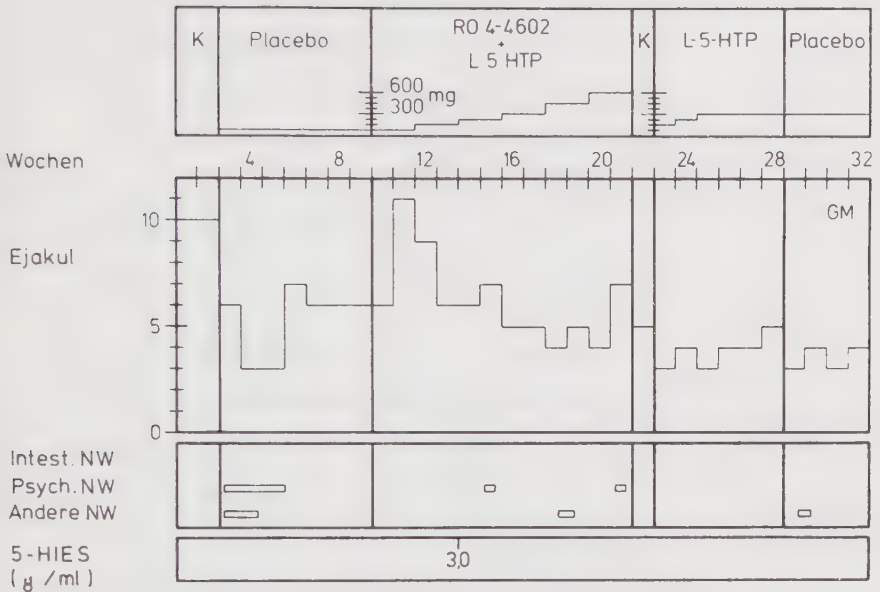


Abb. 5 Wirkung von L-5-HTP auf Patient GM.

Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (K), unter Placebo, unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602 und unter L-5-HTP (mg/die) allein. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest.N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Konzentration an 5-HIES (μ g/ml) im Spontanurin.

FZ (Abb.6): Nach einer im Beobachtungszeitraum stark schwankenden wöchentlichen Ejakulationsfrequenz zeigte FZ eine deutliche Beeinflussung durch Placebo: die Ejakulationsfrequenz/Woche nahm stark ab und lag während der gesamten 7-wöchigen Placeboperiode konstant bei 2; die Gliedsteife bei Selbstbefriedigung war erheblich vermindert, die Dauer bis zur Ejakulation entsprechend verlängert; das sexuelle Verlangen war vermindert. Diese Parameter normalisierten sich jedoch nach etwa sechs Wochen Placebo, bis auf das sexuelle Verlangen, das bis zur Dosis von 300 mg L-5-HTP (in Kombination mit Ro 4-4602) niedrig blieb und sich in einer weiterhin niedrigen Ejakulationsfrequenz zeigte. Nach 6-wöchiger L-5-HTP-Therapie fühlte sich FZ wieder voll sexuell leistungsfähig, wenngleich die Ejakulationsfrequenz geringgradig unter dem Normalniveau des Patienten lag. Der Abfall der Ejakulationsfrequenz unter der Dosis von 600 mg L-5-HTP korrelierte mit ausgeprägten Nebenwirkungen.

Während der alleinigen L-5-HTP-Gabe, unter der keinerlei Nebenwirkungen auftraten, bewegte sich die Ejakulationsfrequenz etwa im Normalniveau des Patienten. Diese Häufigkeit sexueller Triebbefriedigung blieb während der anschließenden Placeboperiode erhalten.

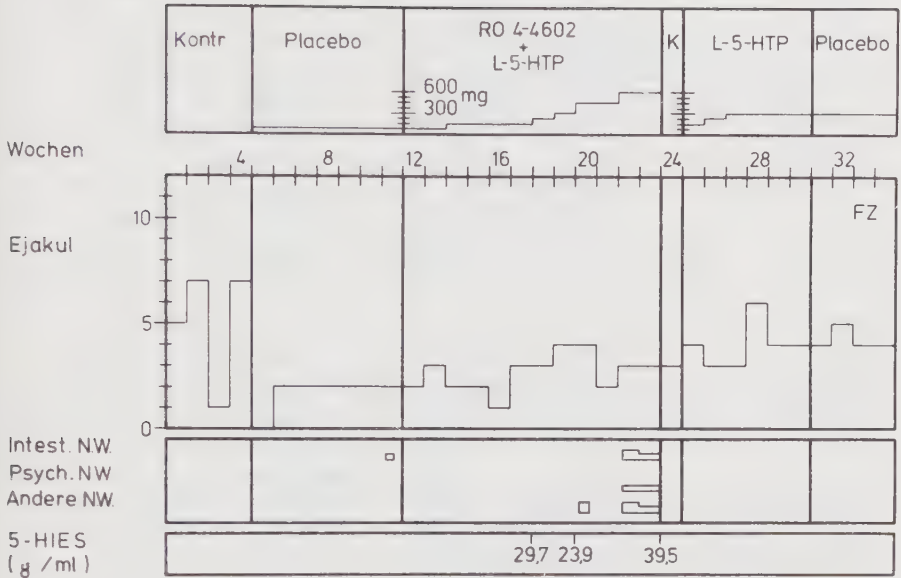


Abb.6 Wirkung von L-5-HTP auf Patient FZ.

Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (Kontr. bzw. K), unter Placebo, unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602 und unter L-5-HTP (mg/die) allein. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest. N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Konzentration an 5-HIES (μ g/ml) im Spontanurin.

RM (Abb.7): Bei dem unterdurchschnittlich intelligenten und schwierig zu behandelnden Patienten konnte nur die Ejakulationsfrequenz sicher beurteilt werden. Nach einem initialen Abfall der Ejakulationsfrequenz unter der Gabe von Placebo ohne Änderung anderer sexueller Parameter stieg die Ejakulationsfrequenz noch während der Placebogabe leicht über das Normalniveau des Patienten.

Unter der steigenden L-5-HTP-Dosierung zeigte sich insbesondere initial ein für den Patienten überdurchschnittlich hoher Anstieg der Ejakulationsfrequenz/Woche (Ejakulationsfrequenz/Woche: 8 im Vergleich zu Ejakulationsfrequenz/Woche: 4 während der Beobachtungszeit). Im weiteren Verlauf schien die Ejakulationsfrequenz jedoch unter starken Schwankungen mit zunehmend höherer L-5-HTP-Dosis einem niedrigeren Niveau zuzustreben. Dann trat jedoch zum gekennzeichneten Zeitpunkt erneutes Exhibitionieren auf und die weitere Behandlung mußte abgebrochen werden. Zu diesem Zeitpunkt waren auch erstmals Nebenwirkungen aufgetreten.

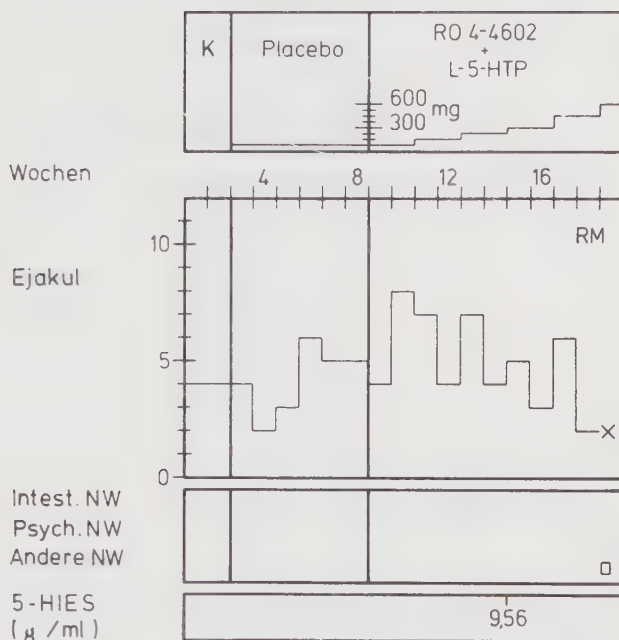


Abb.7 Wirkung von L-5-HTP auf Patient RM.

Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (K), unter Placebo und unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest. N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Konzentration an 5-HIES (µg/ml) im Spontanurin.

TR (Abb.8): Im Unterschied zu einer anamnestic sehr hohen Ejakulationsfrequenz in früheren Jahren lag die Ejakulationsfrequenz in den Monaten vor Behandlungsbeginn und in einer einwöchigen Beobachtungszeit bei 3 pro Woche. Auf die Gabe von Placebo zeigte TR praktisch keinerlei Reaktion. Unter der steigenden L-5-HTP- und Ro 4-4602-Dosierung fiel die Ejakulationsfrequenz deutlich ab. Kurzzeitig zu Beginn, sowie im mittleren Drittel der Kombinationsbehandlung zeigten sich jedoch ausgeprägte psychische Nebeneffekte.

Während der unmittelbar anschließenden alleinigen L-5-HTP-Gabe stieg die Ejakulationsfrequenz wieder leicht an. Unter der Dosis von 300 mg L-5-HTP traten massive Nebenwirkungen auf. Diese verschwanden nach einer kurzzeitigen Dosisreduzierung. Sie traten bei einer nochmaligen Erhöhung der Dosis sofort wieder auf und die weitere Behandlung mit L-5-HTP wurde abgebrochen.

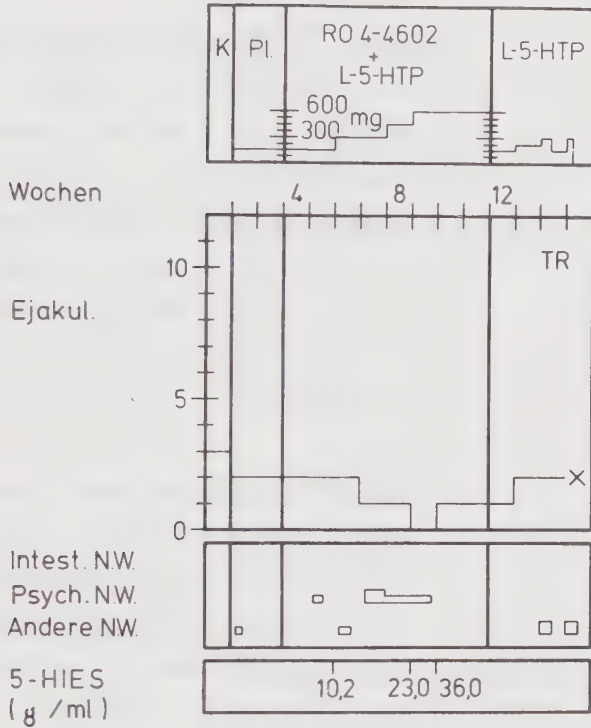


Abb.8 Wirkung von L-5-HTP auf Patient TR.

Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (K), unter Placebo (Pl.), unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602 und unter L-5-HTP (mg/die) allein. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest. N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Konzentration an 5-HIES (µg/ml) im Spontanurin.

BS (Abb.9): Der Patient gab eine mäßige Abnahme des "Triebdrucks" unter Placebogabe an in Verbindung mit einer geringgradigen Abnahme des sexuellen Verlangens ohne eine Änderung sonstiger Parameter. Bezüglich des schwankenden Verlaufs der Ejakulationsfrequenz in der Placebophase sowie in der ersten Woche unter 150 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602 sind die Angaben in der Diskussion zu berücksichtigen.

Unter der anschließenden Therapie zeigte sich ab der Dosis von 300 mg L-5-HTP eine ausgeprägte Wirkung auf das Sexualverhalten des Patienten: Das sexuelle Verlangen, die spontanen Erektionen und insbesondere die wöchentliche Ejakulationsfrequenz nahmen sehr stark ab. Unter der Dosis von 600 mg L-5-HTP kam es beim Geschlechtsverkehr zu keiner Ejakulation.

Während der anschließenden Beobachtungszeit kam es wieder zu einem geringgradigen Anstieg der Ejakulationsfrequenz, die sich im weiteren Verlauf auf einem ausgeglichenen Niveau von Ejakulationsfrequenz/Woche: 3 hielt. Der Patient fühlte sich jetzt von seinem maximal gesteigerten "Triebdruck" (Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma) vollkommen "geheilt".

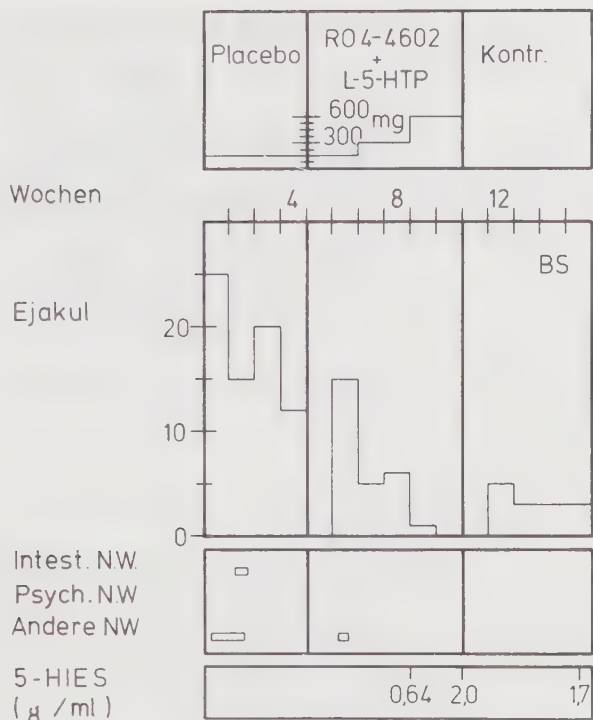


Abb.9 Wirkung von L-5-HTP auf Patient BS.

Ejakulationsfrequenz pro Woche (Ejakul.) während der Beobachtungsperiode (Kontr.), unter Placebo und unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602. In zeitlicher Beziehung dazu die intestinalen (Intest. N.W.), psychischen (Psych. N.W.) und sonstigen (Andere N.W.) Nebenwirkungen, sowie die Konzentration an 5-HIES (μ g/ml) im Spontanurin.

Die Ergebnisse der 5-HIES-Bestimmung (Konzentration im Spontanurin) sind in Tabelle II für die gesamte Gruppe der Patienten zusammengestellt. Dabei zeigte sich insbesondere für die Patienten FZ und TR, daß es unter der Gabe von L-5-HTP plus Ro 4-4602 mit steigender Dosierung zu einem typischen Anstieg der Ausscheidung bzw. Konzentration an 5-HIES im Spontanurin kam. Dieser Anstieg kann als ein Nachweis für die regelmäßige Einnahme des Präparats gewertet werden.

So zeigt sich im Vergleich der 5-HIES-Werte zwischen den Patienten FZ und RM, daß auch bei dem Patienten RM offensichtlich ein deutlicher Anstieg vorhanden ist, während der für den Patienten GM gefundene Wert keine klare Aussage zuläßt. Das gleiche gilt in erhöhtem Maß für den Patienten BS (s.u.).

Tab. II 5-HIES im Spontanurin nach UDENFRIEND et al.

Patienten

Bestimmt wurde die Konzentration (μ /ml) an 5-HIES im Spontanurin der Patienten in variierenden Zeitabständen bzw. unter verschiedenen Dosen L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602 (375 mg/die).

Ro 4-4602 (375 mg/die) + L-5-HTP (mg/die)	GM	FZ	RM	TR	BS
150	-	2,97	-	10,2	-
225	-	-	9,56	-	-
300	-	23,9	-	-	0,64
450	3,0	-	-	23,0	-
600	-	39,5	-	36,0	2,0
Placebo	-	-	-	-	1,71

3. Nebenwirkungen:

An Nebenwirkungen wurden besonders Störungen von Seiten des Intestianltrakts (Diarrhoen, vereinzelt auch Spasmen) beobachtet (Tab.I). Sie traten nur bei einem Patienten (FZ) unter der Dosis von 600 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602 auf (Abb.6), wurden aber bei allen Versuchspersonen beobachtet (Abb. 1. 2. 3 und 4). Bei den Versuchspersonen, bei denen im Unterschied zu den Patienten mit einer höheren Dosis begonnen wurde, traten diese Störungen entweder sofort auf oder erst ab der Volldosis von 600 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602; bei einer Versuchsperson (PN, Abb.2) verschwanden sie jedoch noch im Laufe der Behandlung. Unter der alleinigen Gabe von L-5-HTP wurden diese Störungen nicht beobachtet.

Psychische Wirkungen zeigten sich bei der Versuchspersonen HP (Abb.1) und SM (Abb.4). HP war über die gesamte Dauer der Volldosis von 600 mg L-5-HTP in seinem Antrieb gesteigert und zeigte vorübergehende euphorische Episoden. Bei SM trat in der zweiten Woche unter der Dosis von 600 mg L-5-HTP eine psychotische Episode für einen Zeitraum von zwei Tagen auf, wobei Antriebssteigerung, ängstliche Erregung, starker Rededrang und ein leichter Verwirrungszustand im Vordergrund standen.

Bei zwei weiteren Versuchspersonen mußte die Untersuchung nach einem bzw. zehn Tagen nach Beginn der

L-5-HTP-Gabe wegen psychischer Nebenwirkungen abgebrochen werden. Eine dieser beiden Versuchspersonen zeigte einen leichten Verwirrtheitszustand, die andere zeigte eine ängstliche Erregung mit einer paranoiden Reaktion. Nach Absetzen des L-5-HTP klang diese Wirkung bei beiden Versuchspersonen innerhalb weniger Tage ab.

Vorübergehende depressive Verstimmungen zeigten sich klinisch bei einigen Patienten: Bei dem Patienten FZ (Abb.6) wurden sie unter der Dosis von 600 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602 in Verbindung mit vegetativen Begleitsymptomen beobachtet. Bei dem Patienten TR (Abb.8) zeigten sie sich unter der Dosis von 150 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602 und nochmals über einen längeren Zeitraum ab der zweiten Woche unter 300 mg bis einschließlich der ersten Woche unter 600 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602. Bei dem Patienten GM traten depressive Verstimmungen während der Beobachtungszeit und anfänglich unter Placebo sowie zweimal kurzzeitig unter der Gabe von L-5-HTP plus Ro 4-4602 auf (Abb.5).

Die Auswertung der Befindlichkeitsskala nach v. ZERSEN et al. (1970) für die Gruppe der gesunden Versuchspersonen (Tab.III) und die Patientengruppe (Tab.IV) ergibt folgende Ergebnisse: In der Gruppe der gesunden Versuchspersonen findet sich nur für die Versuchsperson LM eine Tendenz zur depressiven Verstimmung (unter der Gabe von 600 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602),

die klinisch allerdings nicht beobachtet wurde.

In der Gruppe der Patienten findet sich eine Tendenz zur depressiven Verstimmung bei dem Patienten FZ unter der Dosis von 600 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602, die auch klinisch beobachtet wurde (s.o.). Der beschriebene klinische Verlauf bei dem Patienten GM bestätigt sich durch die Auswertung der Befindlichkeitsskala nur für den Beobachtungszeitraum. Vorübergehend auffallend hohe Werte finden sich für den Patienten TR, die allerdings nur unter der Dosis von 300 mg L-5-HTP plus Ro 4-4602 den klinischen Verlauf bestätigen. Der hohe Wert unter der Dosis von 300 mg L-5-HTP allein ist reaktiv mit den geschilderten massiven Nebenwirkungen zu sehen, die zum Abbruch der Behandlung zwangen. Für den Patienten RM zeigt sich eine unveränderte Tendenz zur depressiven Verstimmung während aller Phasen des Versuchsablaufs. Die für den Patienten BS ermittelten Werte weisen große Schwankungen auf, wobei der in der Placebophase gefundene Wert von 27 reaktiv erklärt werden muß (Arbeitsüberlastung).

Tab. III Auswertung der Befindlichkeitsskala nach v. ZERSSEN
et al. (1970)

Versuchspersonen

Bestimmt wurden die Werte der Befindlichkeitsskala, die in 14-tägigen Zeitabständen im Beobachtungs- und Placebo-Zeitraum, sowie unter L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602 (375 mg/die) ausgefüllt wurde.

Zeitpunkt	HP	PN	LM	SM
Beobachtung	6	11	8	10
Placebo	7	6	12	11
"	3	8	14	10
Ro 4-4602 (375 mg/die)				
+				
L-5-HTP (mg/die)				
600	0	4	16	13
600	2	7	19	12

Tab. IV Auswertung der Befindlichkeitsskala nach v. ZERSSEN
et al. (1970)

Patienten

Bestimmt wurden die Werte der Befindlichkeitsskala, die in unregelmäßigen Zeitabständen im Beobachtungs- oder Placebo-Zeitraum bzw. unter verschiedenen Dosen L-5-HTP (mg/die) plus Ro 4-4602 (375 mg/die) oder L-5-HTP (mg/die) allein ausgefüllt wurde.

Zeitpunkt	GM	FZ	RM	TR	BS
Beobachtung	16	2	21	8	8
Placebo	10	6	18	2	7
"	7	3	24	-	27
"	7	2	23	-	-
"	-	5	-	-	-
Ro 4-4602 (375 mg/die) + L-5-HTP (mg/die)					
75	12	6	-	-	-
150	9	5	20	2	0
225	12	-	-	-	-
300	11	5	13	44	8
450	8	4	18	7	-
600	7	15	-	1	13
L-5-HTP (mg/die)					
150	8	6	-	3	-
225	-	-	-	-	-
300	9	2	-	42	-

Weiterhin wurde insbesondere Schwindel in Verbindung mit orthostatischen Kreislaufstörungen bei einer Versuchsperson (LM) beobachtet, der über die gesamte Dauer der Einnahme des Präparats L-5-HTP anhielt und erst etwa zwei Wochen nach Absetzen des Präparats verschwand (Abb.3). Ein Patient (TR) mußte während der alleinigen Gabe von L-5-HTP wegen orthostatischer Kreislaufstörungen aus der Untersuchung genommen werden (Abb.8).

Die oben ausgeführten Nebenwirkungen, sowie weitere Nebenwirkungen, wie unspezifische Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schweißausbrüche, sind in Tabelle V zusammengestellt. Dabei muß betont werden, daß mit Ausnahme eines Patienten (TR) die Nebenwirkungen in der Gruppe der gesunden Versuchspersonen im allgemeinen ausgeprägter waren und länger andauerten. Dies trifft besonders zu für die gastro-intestinalen Nebenwirkungen.

Tab. V Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen	Patienten n = 5			Versuchspersonen n = 4	
	Placebo	L-5-HTP + Ro 4-4602	L-5-HTP	Placebo	L-5-HTP + Ro 4-4602
	n = 5	n = 5	n = 3	n = 4	n = 4
Diarrhoe (I)	2	1	-	-	4
Meteorismus, Spasmen (I)	-	1	-	-	2
Antriebssteigerung (II)	-	-	-	-	1
Depressive Symptome (II)	1	3	-	-	-
Psychotische Reaktion (II)	-	-	-	-	1
Kopfschmerzen (III)	2	3	1	2	1
Schwindel (III)	1	1	1	-	1
Übelkeit (III)	-	2	-	-	2
Erbrechen (III)	-	-	-	-	2
Schlafstörungen (III)	-	1	-	-	1
Sonstige Störungen (III)	3	4	1	3	2
Insgesamt	9	16	3	5	17

Die in der Tabelle mit (I) gekennzeichneten Nebenwirkungen sind in den Abbildungen unter "Intest. N.W.", die mit (II) gekennzeichneten unter "Psych. N.W.", die mit (III) gekennzeichneten unter "Andere N.W." zusammengefaßt. Die zwei Versuchspersonen, bei denen die Untersuchung vorzeitig abgebrochen wurde, sind in dieser Tabelle nicht enthalten.

D. DISKUSSION

Diese Untersuchung hat gezeigt, daß L-5-HTP allein oder in Kombination mit dem Decarboxylase-Hemmer Ro 4-4602, auch in hohen Dosen, keine sexuell dämpfende Wirkung hat. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Untersuchungen mit 5-HTP an verschiedenen Tierspezies. Es muß allerdings betont werden, daß es sich in den Tierexperimenten zumeist um Dämpfung eines vorher induzierten gesteigerten sexuellen Verhaltens handelt.

Die Versuchspersonen dieser Studie gaben eine überdurchschnittliche Triebbefriedigung an. Nach KINSEY et al. (1948) liegt die durchschnittliche Gesamt-Triebbefriedigung zwischen Pubertät und 30. Lebensjahr bei drei pro Woche. Aber weder eine überdurchschnittliche Ejakulationsfrequenz bei drei Versuchspersonen, noch eine maximal gesteigerte Ejakulationsfrequenz (Versuchsperson SM mit durchschnittlich 30/Woche) wurde durch L-5-HTP gesenkt. Vorübergehende Minderungen der Ejakulationsfrequenz sind auf die Nebenwirkungen von L-5-HTP zurückzuführen. Dabei ist die regelmäßige Einnahme des Präparats L-5-HTP bei allen vier Versuchspersonen durch die Bestimmung der 5-HIES im 24-Stunden-Urin gesichert (Tab.I). Größere Schwankungen sind auf die Variabilität der 5-HIES im 24-Stunden-Urin zurückzuführen.

Im einzelnen ergeben sich für die Versuchspersonen folgende Überlegungen:

HP: Während sich im Vergleich zwischen Beobachtungs- und Placebophase kaum ein Unterschied im sexuellen Verhalten zeigte, fällt unter der L-5-HTP-Dosierung eine geringe Veränderung im Sinne einer Steigerung des Sexualverhaltens auf, die sich in der wöchentlichen Ejakulationsfrequenz jedoch nicht zeigte. Diese Veränderung scheint im wesentlichen auf eine allgemeine Antriebssteigerung der Versuchsperson (s. psychische Nebenwirkungen) zurückzuführen zu sein (Abb.1).

PN: Der Vergleich zwischen Beobachtungs- und Placebophase zeigte eine geringe Veränderung des Sexualverhaltens mit einer Abnahme der Ejakulationsfrequenz bei deutlicher Zunahme defizienter Ejakulationen. In der Präparatphase scheint eine deutliche dämpfende Wirkung von L-5-HTP vorzuliegen (verminderte Ejakulationsfrequenz bei geringerem sexuellen Verlangen). Doch findet sich gerade hier eine Korrelation mit Nebeneffekten (mit Ausnahme der vierten Präparatwoche), so daß die genannten sexuellen Veränderungen weniger einer direkten Wirkung des L-5-HTP, als vielmehr den Nebenwirkungen zugeschrieben werden können, insbesondere als das sexuelle Verlangen in der vierten Präparatwoche wieder anstieg (Abb.2).

LM: Während die Versuchsperson bereits in der Placebo-phase Veränderungen im Sexualverhalten im Sinne einer Dämpfung zeigte, weist die Veränderung sämtlicher erhobener Parameter in der Präparatphase auf eine deutliche Hemmung des Sexualverhaltens hin. Dennoch muß die eindeutige Abnahme der sexuellen Leistungsfähigkeit wahrscheinlich auf die massiven Nebenwirkungen zurückgeführt werden, insbesondere da sich die Versuchsperson zu keinem Zeitpunkt subjektiv in ihrer sexuellen Potenz eingeschränkt fühlte (Abb.3).

SM: Insgesamt zeigt sich bei dieser Versuchsperson über alle vier Phasen des Versuchsplans keine signifikante Änderung des sexuellen Verhaltens, weder im Sinne einer Steigerung noch einer Verminderung (Abb.4).

Bei den Patienten handelte es sich nur in vier Fällen um eine überdurchschnittliche Triebbefriedigung (s.o.) entweder durch Onanie (FZ, RM) oder durch Geschlechtsverkehr (BS) oder durch beides (GM). Mit Ausnahme von BS handelte es sich bei allen Patienten um eine Sexualdeviation. Aber auch hier konnte das eigentliche therapeutische Ziel dieser Studie - eine Dämpfung der Sexualität - nicht erreicht werden. Allerdings muß eingeschränkt werden, daß bei der Patientengruppe die Einnahme des Präparats nicht immer sicher gewährleistet war und daß auch das Ausfüllen von Fragebögen bei diesen Patienten mit Schwierigkeiten verbunden war. So konnte bei dieser Gruppe nur die Ejakulationsfrequenz ausgewertet werden (zum übersichtlicheren Vergleich wurde deshalb auch in der Gruppe der gesunden Versuchspersonen nur die Ejakulationsfrequenz in die Abbildungen eingetragen).

Bei allen Patienten, bis auf einen (TR), war eine deutliche Beeinflussung durch Placebo festzustellen. Diese sexuell dämpfende Wirkung durch Placebo muß darauf zurückgeführt werden, daß das Präparat der Patientengruppe als ein sexuell dämpfendes "Medikament" geschildert wurde.

Im einzelnen ergeben sich folgende Überlegungen:

GM (Abb.5): Während die Ejakulationsfrequenz/Woche des Patienten im Beobachtungszeitraum sicher höher lag als es der normalen durchschnittlichen Häufigkeit der Triebbefriedigung des Patienten entsprach, zeigte sich unter der Gabe von Placebo eine deutliche Beeinflussbarkeit seines Sexualverhaltens. Abgesehen von dem unklaren Anstieg der Ejakulationsfrequenz zu Beginn der L-5-HTP-Dosierung schien die durchschnittliche Häufigkeit sexueller Triebbefriedigung während der Kombinationsbehandlung etwa dem Normalverhalten des Patienten zu entsprechen; insbesondere wurde in dieser Zeit auch nie die Änderung anderer Parameter angegeben.

Wichtig erscheint, daß GM im gesamten Therapieverlauf sehr labil auf seine Umwelt reagierte, was nicht nur seine Stimmungslage deutlich beeinflusste (depressive Verstimmungen), sondern auch seinen unmittelbaren Ausdruck in seinem Sexualverhalten fand: Negative Umwelteinflüsse wurden mit einem Anstieg, positive mit einem Abfall der Ejakulationsfrequenz beantwortet. Dieser Umstand scheint insbesondere den Verlauf der Ejakulationsfrequenz während der alleinigen Gabe von L-5-HTP bestimmt zu haben.

Insgesamt gesehen, zeigte sich zu keinem Zeitpunkt der Therapie eine den Placeboeffekt übertreffende Wirkung des L-5-HTP auf das Sexualverhalten von GM.

Überdies waren die Angaben des überaus schwierig zu behandelnden Patienten besonders gegen Ende des Versuchs zu wenig vertrauenswürdig und auch die regelmäßige Einnahme des Präparats war manchmal in Frage gestellt.

FZ (Abb.6): Die wöchentliche Ejakulationsfrequenz, die in der Beobachtungsphase starken Schwankungen unterlag, wies, von dem ausgeglichenen Niveau während der ersten Placebophase abgesehen, während der gesamten Therapiedauer leichte Schwankungen auf. Dabei lag sie während der Kombinationsbehandlung insgesamt leicht über dem Placeboniveau, jedoch unter dem Normalniveau von FZ, das sich unter alleiniger L-5-HTP-Gabe und während der abschließenden Placebophase in etwa wieder einstellte.

Während das Sexualverhalten des Patienten nur unter der Gabe von 600 mg L-5-HTP durch Nebenwirkungen beeinflusst schien, besteht eine eindeutige Korrelation zwischen seinem Sexualverhalten (Ejakulationsfrequenz) und seinen während der Behandlungsdauer zunehmenden Kontakten zu Frauen (z.B. hohe Ejakulationsfrequenz in der 28. Woche bei erstem Petting-Kontakt).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Patient keine das Placeboniveau überschreitende Reaktion auf das Präparat zeigte. Die Einnahme des Präparats

scheint nach den Auswertungen der 5-HIES im Spontanurin gesichert.

RM (Abb.7): Stellt man die Schwierigkeiten in der Betreuung des Patienten in Rechnung und zieht man als Parameter zur Beurteilung des Sexualverhaltens des Patienten nur die Ejakulationsfrequenz heran, so erkennt man bei RM unter der L-5-HTP-Gabe eine anfängliche Steigerung des Sexualverhaltens. Im weiteren Verlauf schien die Ejakulationsfrequenz tatsächlich einem niedrigeren Niveau zuzustreben, wobei es sich als unmöglich zeigte, die starken Schwankungen anamnestisch näher zu klären.

Insgesamt unterschreitet die terminale Höhe der Ejakulationsfrequenz jedoch nicht den initialen Abfall unter der Placebogabe. So kann man insbesondere unter Berücksichtigung des neuerlichen Exhibitionierens, hier nicht von einer eindeutig hemmenden Wirkung der Substanz L-5-HTP sprechen.

Die Einnahme des Präparats scheint nach der Auswertung der 5-HIES im Spontanurin gesichert.

TR (Abb.8): Die Abnahme der Ejakulationsfrequenz im Laufe der gleichzeitigen Gabe von L-5-HTP und Ro 4-4602 übertrifft bei diesem Patienten deutlich den fraglichen Rückgang unter Placebo. Hiermit decken sich auch die Angaben bezüglich sexuellen Verlangens, das in dieser Zeit deutlich abgenommen hatte. Dennoch erscheint es zweifelhaft, bei einem so niedrigen Ausgangswert von einer eindeutigen Beeinflussung des Sexualverhaltens durch L-5-HTP sprechen zu können. Überdies zeigt sich hier eine deutliche Beziehung zu Nebenwirkungen. Der Verlauf der Ejakulationsfrequenz unter der alleinigen Gabe von L-5-HTP ist praktisch nicht zu verwerten.

Es erscheint wichtig, daß der Patient sehr empfindlich auf jede Veränderung seiner Umwelt reagierte und daß die beschriebenen Veränderungen in seinem Sexualverhalten mehr von dem Verhältnis zu seiner Frau geprägt waren.

Die Einnahme des Präparats scheint nach der mehrmaligen Auswertung der 5-HIES im Spontanurin gesichert.

BS (Abb.9): Der Patient BS zeigt eine geringgradige Beeinflussung durch Placebo; die relativ starken Schwankungen unter Placebogabe (sowie der steile Abfall der Ejakulationsfrequenz in der ersten

Präparat-Woche) sind im wesentlichen durch den zu diesem Zeitpunkt außerordentlichen beruflichen Stress zu erklären.

Der sehr starke Abfall der Ejakulationsfrequenz unter der steigenden Dosierung von L-5-HTP in Kombination mit Ro 4-4602 wäre in seiner Signifikanz beweisend für eine stark sexuell dämpfende Wirkung des Präparats L-5-HTP. Dabei scheint die Wirkung weit über den Zeitpunkt der Einnahme hinauszugehen.

In offensichtlichem Widerspruch zu dem berichteten Ergebnis steht jedoch, daß bei dem Patienten BS die Einnahme des Präparats trotz intensiver Betreuung von seiten des Patienten nicht gesichert war. Dies geht eindeutig aus den Ergebnissen der 5-HIES-Auswertung im Spontanurin hervor, denn dieser Patient zeigte nicht den typischen Anstieg von 5-HIES im Spontanurin nach L-5-HTP. Dieser fehlende 5-HIES-Anstieg muß vorerst so gedeutet werden, daß die Einnahme des Medikaments bei dem Patienten nicht gesichert war.

Wie weit ein fehlender Effekt bei den gesunden Versuchspersonen oder bei den Patienten auf eine zu niedrige Dosis zurückgeführt werden kann, war nicht weiter zu klären, da die Dosis von 600 mg L-5-HTP in Kombination mit 3 x 125 mg Ro 4-4602 schon als Höchstdosis angesehen werden muß. Eine höhere Dosis ist wegen mög-

licher Nebenwirkungen des Gastro-Intestinal-Bereiches und der Möglichkeit des Auftretens psychischer Nebenwirkungen nicht zu verantworten. Ein niedrigerer Dosisbereich wurde zwar nicht in der Gruppe der gesunden Versuchspersonen, aber in der Patientengruppe durch mehrwöchiges Einschleichen der Dosis von L-5-HTP geprüft; auch diese niedrigere Dosis hatte keine Wirkung.

In einer anderen Studie (WYATT et al., 1973) wurde die Wirkung von L-5-HTP auf schizophrene Patienten untersucht. In dieser Untersuchung wurde L-5-HTP in steigender Dosierung bis zu maximal 6 g/die in Kombination mit MK 486 (150 mg/die) verabreicht und damit bei sieben Patienten eine klinische Besserung, bei zweien eine Verschlechterung und bei zwei weiteren Patienten keine Veränderung erreicht. An Nebenwirkungen bei dieser hohen Dosis wurden z.T. epileptische Anfälle und Übelkeit beobachtet. Einerseits ist nun denkbar, daß die in der vorliegenden Studie beobachtete psychopathologische Symptomatik in der schizophrenen Symptomatik jener Patienten gleichsam "unterging"; andererseits ist die in der vorliegenden Studie aufgetretene intestinale Symptomatik vielleicht doch durch eine sehr langsame Dosissteigerung über Monate zu vermeiden - ein Ergebnis, das weiter abgeklärt werden muß.

Unterschiede in der Beeinflussung des sexuellen Verhaltens beim Tier und beim Menschen in pharmakologischen Studien zeigt nicht nur diese Untersuchung mit L-5-HTP, sondern waren auch schon durch die Untersuchungen zur

Stimulierung sexuellen Verhaltens durch PCPA angedeutet. Auch PCPA hat nur im Tierversuch eine sicher sexuell stimulierende Wirkung, während es beim Menschen vermutlich nur wenige "responder" auf diese Substanz gibt. Allerdings muß auch dieses Ergebnis noch abgesichert werden (BENKERT, 1974). Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus Tierversuchen steht auch der Befund, daß beim Menschen durch L-5-HTP der slow-wave-sleep vermindert wird (RÜTHER et al., 1975). Eine weitere Diskrepanz bezüglich des Serotonin-Stoffwechsels zwischen Mensch und Tier liegt darin, daß PCPA beim Menschen - im Gegensatz zu verschiedenen Tierspezies - keine Schlafstörungen verursacht (BENKERT, 1974).

Die in dieser Untersuchung bei den gesunden Versuchspersonen aufgetretenen Nebenwirkungen ähneln in gewisser Weise denen, die bei Patienten mit einer L-DOPA-Psychose beschrieben wurden. BIRKMAYER et al. (1974) vermuten, daß die L-DOPA-Psychose durch erhöhte Serotonin-Konzentration im Gehirn hervorgerufen wird. Auch nach L-5-HTP kommt es zu einem Serotonin-Anstieg im Gehirn und zu einer vermehrten 5-HIES-Ausscheidung im Urin (Tab. I und II). Somit kann angenommen werden, daß - wie bei der L-DOPA-Psychose - eine erhöhte Serotonin-Konzentration im Gehirn für die psychotischen Erscheinungen unter L-5-HTP verantwortlich zu machen ist. Ungeklärt bleibt allerdings der Befund, daß L-Tryptophan bei der L-DOPA-Psychose therapeutisch wirksam ist (BIRKMAYER et al, 1974), da doch angenommen werden muß, daß beide Substanzen, L-Tryptophan und L-5-HTP, einen Serotonin-Anstieg im Gehirn hervorrufen. Weitere psychische Neben-

wirkungen wurden unter L-5-HTP-Gabe beschrieben: SANO (1972) beobachtete unter L-5-HTP allein und v. PRAAG et al. (1974) unter der L-5-HTP-Gabe in Kombination mit Clomipramin eine antidepressive Wirkung. Die antidepressive Wirkung von L-5-HTP konnte in einer anderen Studie allerdings nicht nachgewiesen werden (MATUSSEK et al., 1974). Auch bei den Versuchspersonen und Patienten dieser Studie gab es bei einigen (FZ, GM, TR) depressive und bei einer Versuchsperson (HP) euphorische Episoden. Wie weit es sich bei der beschriebenen antidepressiven Wirkung (s.o.) eher um toxische Erscheinungen handelt, muß weiter abgeklärt werden.

Die vorliegende Untersuchung erlaubt also den Schluß, daß im Gegensatz zu den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen Sexualität beim Menschen - bei normalem Sexualverhalten oder sexueller Deviation mit oder ohne gesteigerter Sexualität - durch L-5-HTP nicht gedämpft werden kann. Somit stellt L-5-HTP bei gesteigerter Sexualität oder sexueller Deviation keine Therapieerweiterung dar.

Darüberhinaus konnte festgestellt werden, daß es unter hohen Dosen von L-5-HTP - ähnlich wie unter L-DOPA - zu starken psychischen Nebenwirkungen kommt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde untersucht, ob das Sexualverhalten des erwachsenen Mannes - bei normaler oder gesteigerter Sexualität mit oder ohne sexueller Deviation - durch L-Hydroxytryptophan (L-5-HTP) gedämpft werden kann, wie es sich nach verschiedenen Experimenten mit Tieren vermuten ließ.

Nach einer Placebophase wurde L-5-HTP oral allein (maximal 300 mg/die) oder in Kombination mit dem Decarboxylase-Hemmer Ro 4-4602 (L-5-HTP: maximal 600 mg/die; Ro 4-4602 jeweils 3 x 125 mg/die) einer Gruppe von gesunden freiwilligen Versuchspersonen (n = 4) sowie einer Gruppe von Patienten (n = 5) verabreicht.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. Bei den vier Versuchspersonen konnte keine auf L-5-HTP plus Ro 4-4602 zurückführbare Wirkung auf das Sexualverhalten festgestellt werden.
2. Bei den fünf Patienten zeigte sich keine deutliche auf L-5-HTP plus Ro 4-4602 oder auf L-5-HTP allein zurückführbare Wirkung auf das Sexualverhalten.
3. Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen aus Tierexperimenten und der Wirkung von L-5-HTP auf den Menschen wurde diskutiert.
4. In dieser Untersuchung zeigten sich bei einigen Versuchspersonen starke Nebenwirkungen besonders von Seiten des Intestinaltrakts. Psychische Nebenwirkungen

traten auf, die dem Bild einer L-DOPA-Psychose vergleichbar waren und bei denen es sich vermutlich um einen unspezifisch toxischen Effekt handelt.

Somit scheint gesichert zu sein, daß L-5-HTP bei gesteigerter Sexualität mit oder ohne sexueller Deviation keine Therapieerweiterung darstellt.

F. LITERATURVERZEICHNIS

BARTHOLINI, G., J. CONSTANTINIDIS, R. TISSOT, and

A. PLETSCHER: Formation of monoamines from various amino acids in the brain after inhibition of extra-cerebral decarboxylase. *Biochemical Pharmacology* 20, 1243-1247 (1971).

BENKERT, O., and T. EVERSMAHN: Importance of the anti-serotonin effect for mounting behaviour in rats. *Experientia* 28, 532 (1972).

BENKERT, O., H. GLUBA and N. MATUSSEK: Dopamine, nor-adrenaline and 5-hydroxytryptamine in relation to motor activity, fighting and mounting behaviour. *Neuropharmacology* 12, 177-186 (1973).

BENKERT, O.: Clinical studies on the effects of neuro-hormones on sexual behaviour. Vortrag auf dem 1. International Congress on the Pharmacology of Sexual Behaviour, Cagliari, 1974.

BOCKNIK, S.E. and A.S. KULKARNI: Effect of a decarboxylase inhibitor (Ro 4-4602) on 5-HTP induced muricide blockade in rats. *Neuropharmacology*, 13, 279-281 (1974).

BIRKMAYER, W., W. DANIELCZYK, E. NEUMAYER, and P. RIEDERER: Nucleus ruber and L-DOPA psychosis: Biochemical post-mortem findings. *Journal of Neural Transmission* 35, 93-116 (1974).

DA PRADA, M., M. CARRUBA, R. A. O'BRIEN, A. SANER, and A. PLETSCHER: The effect of 5,6-Dihydroxytryptamine on sexual behaviour of male rats. *European Journal of Pharmacology* 19, 288-290 (1972).

- FISCHER, P.-A., and FRAHM, H.: Grundzüge der medikamentösen Behandlung sexueller Störungen. In: Die Sexualität des Menschen, Handbuch der med. Sexualforschung. Hrsg. von Hans Giese, Ferd. Enke Verlag, Stuttgart 1971.
- FUXE, K., L. L. BUTCHER and J. ENGEL: DL-5-Hydroxytryptophan - induced changes in central monoamine neurons after peripheral decarboxylase inhibition. J. Pharm. Pharmac. 23, 420-424 (1971).
- GESSA, G. L. and A. TAGLIAMONTE: Role in brain monoamine in male sexual behaviour. Life Sci., 14, 425-436 (1974).
- HOLLISTER, L. E.: The Mystique of Social Drugs and Sex. First International Symposium on the Pharmacology of Sexual Behaviour. Sardinia, Italy, June 3. 1974.
- HORITA, A. and A. E. HAMILTON: Potentiation of the central actions of 5-hydroxytryptophan in rabbits by DL- α -methyl-dopa. J. Pharm. Pharmac. 22, 389-391 (1970).
- HOYLAND, V. J., E. E. SHILLITO and M. VOGT: The effect of parachlorophenylalanin on the behaviour of cats. Br. J. Pharmac. 40, 659-667 (1970).
- HYTTEL, J. and B. FJALLAND: Central 5-HTP decarboxylase inhibiting properties of Ro 4-4602 in relation to 5-HTP potentiation in mice. European Journal of Pharmac. 19, 112-114 (1972).
- KINSEY, A. C., W. B. POMERY and C. E. MARTIN: Sexual behaviour in the human male. Philadelphia and London, W. B. Saunders Comp., 1948.

- LASCHET, U. und L. LASCHET: Pharmakopsychiatrie. Neuro-Psychopharmakologie, 4, 99-104 (1971).
- MALMNÄS, C.O.: Monoamine precursors and copulatory behaviour in the male rat. Acta Physiologica Scandinavica Supplementum 395, 47-68 (1973).
- MASTERS, W.H. and V.E. JOHNSON: Human sexual inadequacy. Little, Brown & Co., Boston 1970.
- MATUSSEK, N., J. ANGST, O. BENKERT, M. GMUR, M. PAPOUSEK, E. RÜTHER, B. WOGGON: The effect of L-5-Hydroxytryptophan alone and in combination with decarboxylase inhibitor (Ro 4-4602) in depressive patients. Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 11, 399-404 (1974).
- NEUMANN, F. und H. STEINBECK: Antiandrogene. Tierexperimentelle Grundlagen und klinische Anwendungsmöglichkeiten. Internist 12, 5: 198 (1971).
- PEREZ-CRUENT, J., A. TAGLIAMONTE, P. TAGLIAMONTE and G. L. GESSA: Differential effect of p-chlorophenylalanine (PCPA) on sexual behaviour and on sleep patterns of male rabbits. Rivista di Farmacologia e Terapia 11, 27-34 (1971).
- PLETSCHER, A., G. BARTHOLINI, K.F. GEY, A. JENNI: Die biochemischen Grundlagen für die Behandlung des Parkinson-Syndroms mit L-DOPA. Schweiz. med. Wschr. 100, 797-804 (1970).
- PRAAG, v. H.M., W. v. d. BURG, E.R.H. BOS and L.C.W. DOLS: 5-Hydroxytryptophan in combination with clomipramine in "therapy-resistant" depressions. Psychopharmacologia 38, 267-269 (1974).
- RÜTHER, E. et al., 1975 (in Vorbereitung).

- SANO, I.: L-5-Hydroxytryptophan (L-5-HTP)-Therapie bei endogener Depression. Münchner Medizinische Wochenschrift 114, 1713-1716 (1972).
- SHADER, R.I. and L. GRISPOON: Schizophrenia, oligospermia and the phenothiazines. Dis. Nerv. Syst. 28, 240-244 (1967).
- SIEGFRIED, J., W.H. ZIEGLER, F. REGLI, C. FISCHER, W. KAUFMANN, and E. PERRET: Treatment of Parkinsonism with L-DOPA in Association with a Decarboxylase Inhibitor. Pharmacologia Clinica 2, 23-26 (1969).
- TAGLIAMONTE, A., P. TAGLIAMONTE, G.L. GESSA and B.B. BRODIE: Compulsive sexual activity induced by p-chlorophenylalanine in normal and pineal-ectomized male rats. Science, 166, 1433-1435 (1969).
- TAGLIAMONTE, A., P. TAGLIAMONTE and G.L. GESSA: Reversal of paralyline-induced inhibition of sexual behaviour in male rats by p-chlorophenylalanine. Nature 230, 244-245 (1971).
- TAGLIAMONTE, A., W. FRATTA, G. MERCURO, G. BIGGIO, R.C. CAMBA and G.L. GESSA: 5-Hydroxytryptophan, but not tryptophan, inhibits copulatory behaviour in male rats. Rivista di Farmacologia e Terapia, III, 405-409 (1972).
- UDENFRIEND, S., E. TITUS and H. WEISSBACH: The identification of 5-hydroxy-3-indolacetic in normal urine and a method for its assay. J. Biol. Chem. 216, (1955), 499.

WYATT, R. J., T. VAUGHAN, J. KAPLAN, M. GALANTER and

R. GREEN: 5-Hydroxytryptophan and chronic schizophrenia - a preliminary study. In: Serotonin and Behavior. Ed. J. Barchas and E. Usdin. Academic Press, New York and London, 487-497 (1973).

ZERSSEN, v. D., D.-M. KOELLER und E.-R. REY: Die Be-

findlichkeits-Skala (B-S) - ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* Jahrgang 20, Nr. 7 (1970).

Für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung meiner Arbeit danke ich Herrn Dr. O. Benkert sehr herzlich.

Ebenso danke ich Herrn Dr. I. Wiederholt für seine freundliche Hilfe bei der Betreuung der Patienten und Fräulein Gluba für die Übernahme der Laborarbeiten.

Herrn Prof. Dr. H. Hippius danke ich für die Übernahme des Referats.

LEBENS LAUF

Name: Klaus MATAL

geb.: 7. September 1945

Geburtsort: Reichenberg, CSSR

Vater: Josef MATAL

Mutter: Edith MATAL, geb. PRIESSNITZ

Beruf d. Vaters: Kaufm. Angestellter

Schulbildung: Volksschule Neustadt/Odw. 1952-1955

Volksschule Sandbach/Odw. 1955-1956

Oberrealschule München-Pasing 1956-1965

Reifeprüfung u. Großes Latinum 1965

Militärdienst: Bundeswehr 1965-1967

Studium: Psychologie an der Universität

München 1967-1969

Humanmedizin an der Universität

München 1969-1975

Abschluß des Staatsexamens 24. Juni 1975

Medizinal-

assistentenzeit: Ab 1. Oktober 1975 Medizinalassistent in

der Chirurgie im Krankenhaus Eichstätt.

